

**AVIS**  
**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,**  
**de l'environnement et du travail**

**relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate**  
**dans les eaux destinées à la consommation humaine**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

## **1. RAPPEL DE LA SAISINE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 31 janvier 2011 par la Direction générale de la santé (DGS) d'une demande d'avis sur les risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

## **2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Les Agences régionales de santé (ARS) d'Aquitaine et de Midi-Pyrénées ont signalé à la DGS la présence d'ions perchlorate dans des EDCH.

Cette contamination a pour origine une activité industrielle à l'amont hydraulique de points de captage d'eaux destinée à la production d'EDCH.

L'objet de la saisine est l'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'ions perchlorate dans les EDCH.

### 3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été menée par le groupe de travail (GT) « non conformités » qui a appliqué la démarche d'évaluation des risques sanitaires (ERS) liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité dans les EDCH présentée dans le rapport de l'Afssa daté de septembre 2004.

Une audition de représentants de l'INERIS a été menée, le 29 avril 2011, suite à la publication d'un rapport relatif au profil toxicologique et au choix de valeur de référence pour le perchlorate lors d'expositions chroniques par voie orale<sup>1</sup> (INERIS, 2011).

Une audition de représentants de la société SME-Groupe Safran a été menée le 26 mai 2011.

L'avis du GT « non conformités » relatif à l'ERS liés à la présence d'ions perchlorate dans les EDCH a été adopté par le Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Eaux » le 3 mai 2011 et le CES « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » le 23 mai 2011.

### 4. ANALYSE ET CONCLUSION DU CES

#### 4.1. Origines et sources de contamination

Le perchlorate d'ammonium figure dans de nombreuses applications industrielles, en particulier dans les domaines militaires et de l'aérospatiale (ATSDR, 2009).

Il est notamment utilisé :

- comme oxydant pour les propulseurs de fusées ;
- pour la fabrication des dispositifs pyrotechniques, des fusées éclairantes et des explosifs pour des applications civiles ou militaires ;
- en petite quantité, dans la poudre de certaines armes à feu ;
- en mélange avec de l'acide sulfamique afin de produire une fumée épaisse ou un brouillard présentant des applications militaires ;
- dans les systèmes de déclenchement des « airbags » ;
- pour la fabrication de chandelles à oxygène utilisées en milieux clos (cabines d'avions, sous-marins...) pour des applications civiles et militaires ;
- comme composant d'adhésifs temporaires pour des plaques métalliques ;
- pour ajuster la force ionique des bains électrolytiques.

Des contaminations liées à l'utilisation de salpêtre chilien (nitrate de sodium) contenant des ions perchlorate et exploité comme fertilisant en agriculture sous forme de granulés, ont été signalées aux USA (ATSDR, 2009).

<sup>1</sup> VTR proposée : 0,7 µg/kg p.c./j établie par l'agence pour la protection de l'environnement américaine US EPA en 2005 et par ailleurs retenue par l'INERIS – valeur guide pour les EDCH proposée : 6 µg/L établie par l'OEHHA en 2004 (pour le détail sur la construction de ces valeurs, voir les paragraphes 4.6.9 et 4.7 de l'avis)

Les ions perchlorate ont également été signalés comme impuretés dans des solutions industrielles d'hypochlorites utilisées pour la désinfection des eaux (Asami *et al.*, 2009).

## 4.2. Propriétés physico-chimiques

Les ions perchlorate,  $\text{ClO}_4^-$ , se caractérisent par :

- leur très grande solubilité dans l'eau liée à leur forme ionisée ;
- l'absence de formation de composés moléculaires co-précipitables tant avec les éléments dissous dans l'eau que les éléments ajoutés à l'eau lors des traitements de potabilisation ;
- un pouvoir oxydant très élevé :  $\text{ClO}_4^- + 8 \text{H}^+ + 8 \text{e}^- \rightarrow \text{Cl}^- + 4 \text{H}_2\text{O}$ , avec  $E_0 = 1,287 \text{ V}$ . Cependant, avec un pH compris entre 7 et 8, ce pouvoir oxydant est parfois plus faible que celui des oxydants normalement utilisés en traitement des EDCH (à pH 7,  $E_a = 0,867$  ; à pH 8,  $E_a = 0,807$ ) ;
- le fait que la réduction des ions perchlorate en ions chlorure est inhibée par une énergie d'activation très élevée de la réaction ( $120 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ), ce qui favorise la stabilité de l'atome de chlore à la valence +VII.

Le perchlorate d'ammonium ( $\text{NH}_4\text{ClO}_4$ ) est un solide très soluble dans l'eau, qui libère des ions ammonium  $\text{NH}_4^+$  et perchlorate  $\text{ClO}_4^-$  après hydrolyse. Le tableau I précise les principales caractéristiques physico-chimiques du perchlorate d'ammonium.

**Tableau I** : principales caractéristiques physico-chimiques du perchlorate d'ammonium (IUCLID, 2000)

Numéro CAS	7790-98-9
Formule brute	$\text{NH}_4\text{ClO}_4$
Masse molaire	117,49
Point de fusion	130°C, commence à se décomposer à 439°C
Densité	1,95 g/cm <sup>3</sup>
Solubilité dans l'eau	200 g/L à 25°C

Le perchlorate d'ammonium présente une relative stabilité à température ambiante. Par chauffage, il se décompose en chlore, eau et oxyde d'azote et ne conduit pas à la formation de résidu solide. En présence de produits organiques ou d'autres oxydants (ex. fuel), il conduit à des réactions très exothermiques.

## 4.3. Traitements réduisant la teneur en ions perchlorate dans les eaux

Conformément aux dispositions de l'article R. 1321-50 du code de la santé publique, les produits et procédés de traitement d'EDCH doivent être autorisés par le ministère chargé de la santé, préalablement à leur première mise sur le marché.

La circulaire du 28 mars 2000<sup>2</sup> liste les produits et procédés de traitement autorisés à ce jour.

### 4.3.1 – Méthodes de rétention

#### 4.3.1.1 - Adsorption

Les charbons actifs présentent une faible affinité pour les ions perchlorate. De plus, le GT de l'Anses a jugé que la filtration sur charbon actif en grain (CAG) de l'eau avec un flux de  $5 \text{ m}^3/\text{m}^2/\text{h}$  (soit 5 BV/h) ne pouvait donner des résultats acceptables que pendant une durée de l'ordre de 10 jours.

<sup>2</sup> Circulaire DGS/VS 4 n°2000-166 du 28 mars relative aux produits et procédés de traitement des EDCH, NOR : MESP0030113C

#### 4.3.1.2 - Échange ionique

Les résines échangeuses d'ions actuellement utilisées et agréées ne sont pas spécifiques des ions perchlorate. Des résines anioniques fortes, sélectives des ions perchlorate, ont été synthétisées. Elles utilisent comme groupe échangeur des ammoniums quaternaires à très longue chaîne. Il existe des résines à deux groupes échangeurs, l'un avec un ammonium quaternaire à longue chaîne, l'autre à chaîne courte. Le meilleur régénérant est l'ion ferrate ( $\text{FeCl}_4^-$ ). Ni ces résines, ni le régénérant ne sont agréés par le Ministère chargé de la santé et il se pose le problème de la gestion des régénérats.

#### 4.3.1.3 - Rétention membranaire

L'usage de membranes de nanofiltration à bas seuil de coupure (< 100 Da) pourrait être envisagé pour la rétention de ces ions mais pose le problème du devenir des concentrats.

### 4.3.2 – **Méthodes de transformation**

Les méthodes de transformation par réduction chimique ou électro-réduction sont inopérantes dans les conditions habituelles de production des EDCH.

Les procédés de réduction par voie biologique nécessitent des temps de réaction très longs et peu compatibles avec les contraintes d'une unité de production d'EDCH.

### 4.3.3 – **Conclusion**

Il n'existe pas de procédé de traitement vraiment satisfaisant et efficace permettant l'élimination des ions perchlorate des eaux destinées à la consommation humaine (Srinivasan *et al.*, 2009).

## 4.4. Méthodes d'analyse dans les eaux destinées à la consommation humaine

### 4.4.1- **Principe de l'analyse**

Il n'existe pas de méthode normalisée pour le dosage des ions perchlorate dans les eaux en dehors des méthodes publiées par l'US EPA : EPA 314.0 (US EPA, 1999) ; EPA 314.1 (US EPA, 2005) ; EPA 314.2 (US EPA, 2008a) et EPA 332.0 (US EPA, 2005).

Ces méthodes sont toutes basées sur une séparation des ions par chromatographie ionique, avec des techniques de prétraitement et/ou de détection différentes :

- La détection peut être réalisée sans prétraitement, par détection conductimétrique [EPA 314.0]. Cette méthode est généralement disponible dans les laboratoires de contrôle des eaux. Elle peut être améliorée par une pré-concentration en ligne des ions perchlorate [EPA 314.1], qui permet d'améliorer la limite de quantification et de réduire les effets matrice.
- Pour limiter les risques d'interférences, l'US EPA propose également une méthode basée sur la chromatographie bidimensionnelle [EPA 314.2]. Après une première séparation sur une colonne, la fraction collectée correspondant au temps de rétention des ions perchlorate est injectée sur une colonne de préconcentration puis vers une deuxième colonne de chromatographie de sélectivité différente de la première.
- Une méthode est également disponible par chromatographie ionique couplée à une détection en spectrométrie de masse : IC-ESI-MS [EPA 332.0]. Les ions habituellement sélectionnés sont de masses 101 ( $^{37}\text{Cl}_{16}\text{O}_4^-$ ) et 99 en confirmation ( $^{35}\text{Cl}_{16}\text{O}_4^-$ ). Un étalon interne ( $^{35}\text{Cl}_{18}\text{O}_4^-$ ) de masse 107, peut être utilisé pour améliorer la robustesse de la méthode.

En France, à ce jour, aucun laboratoire n'est agréé ni accrédité pour l'analyse des ions perchlorate dans les eaux.

#### **4.4.2- Conservation des échantillons**

Les échantillons sont prélevés dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) ou en verre teinté inactinique. Les ions perchlorate étant peu sensibles aux phénomènes d'adsorption et peu photoréactifs, il n'existe pas de contraintes fortes pour les délais d'analyse (28 jours selon l'US EPA). Néanmoins, en raison du caractère biodégradable des ions perchlorate, il est préconisé de filtrer les échantillons avec un seuil de coupure moyen de 0,2 µm et de les conserver dans des flacons stériles.

#### **4.4.3- Performances**

La limite de quantification (LQ) dépend de la méthode mise en œuvre :

- Elle est généralement de l'ordre de quelques µg/L pour la détection conductimétrique sans pré-concentration, en utilisant de larges boucles d'injection (1 mL) [EPA 314.0] ;
- Avec une pré-concentration en ligne, elle peut être inférieure à 1 µg/L [EPA 314.1] ;
- En chromatographie bidimensionnelle [EPA 314.2] ou avec la méthode IC-ESI-MS [EPA 332.0], elle peut atteindre 0,1 µg/L en fonction des conditions opératoires.

Des informations relatives aux incertitudes peuvent être extrapolées à partir de données issues des mêmes principes analytiques et des données de fidélité de l'US EPA. Les incertitudes intra-laboratoires sont de l'ordre de 15 à 30 % en fonction de la méthode et du niveau de concentration alors que les incertitudes inter-laboratoires sont de 30 à 40 % en fonction des niveaux de concentration mesurés.

#### **4.4.4- Interférences**

En détection conductimétrique, les interférences sont principalement liées à un risque de co-élution des ions perchlorate avec d'autres composés. Ainsi, en raison du manque de spécificité de ce type de détecteur, il est conseillé de confirmer les résultats positifs sur des matrices inconnues par la méthode des ajouts dosés.

Les méthodes chromatographiques bidimensionnelles [EPA 314.2] et la méthode en IC-ESI-MS [EPA 332.0] sont peu sujettes à des interférences en raison des principes de séparation et de détection plus spécifiques.

### **4.5. Évaluation des expositions**

#### **4.5.1. Contamination de l'air**

Dans la littérature, il n'a pas été trouvé de données de contamination de l'air par le perchlorate d'ammonium relative à des scénarii d'exposition environnementale. En milieu professionnel, des expositions aux perchlorates par inhalation ont été décrites (Lamm *et al.*, 1999 ; Braverman *et al.*, 2005). Les effets observés dans ces études sont détaillées dans le paragraphe 4.6.6.

#### 4.5.2. Contamination de l'alimentation et données d'exposition alimentaire

Au niveau national, il n'existe pas de données de contamination ni d'exposition alimentaire par les ions perchlorate. Les principales données sont issues de publications en rapport avec des études réalisées aux USA.

##### Données de contamination par les ions perchlorate dans les aliments

El Aribi *et al.* (2006) détectent des ions perchlorate dans les aliments et les boissons (fruits, légumes, produits laitiers, etc), parmi 350 échantillons avec des concentrations qui peuvent atteindre des valeurs de l'ordre de 400 µg/kg. Ces résultats, sont confirmés par Wang *et al.* (2009), pour des fruits et légumes.

Entre 2004 et 2005, la FDA a mené une étude exploratoire afin d'estimer le niveau de contamination en ions perchlorate dans 28 catégories d'aliments et de boissons<sup>3</sup>. La FDA a ensuite initié un échantillonnage dans le cadre de l'enquête de l'alimentation totale américaine (TDS 2005-2006). Des ions perchlorate ont été détectés dans de nombreux aliments (produits laitiers, œufs, huile, fruits, légumes, viande, sucre...), soit des ions perchlorate détectés dans 59 % des échantillons. Les aliments les plus contributeurs de l'exposition alimentaire sont les produits laitiers (29-51 %) pour les enfants (2, 6, 10 et 14-16 ans). Chez les adultes, les légumes sont les aliments les plus contributeurs (26-38 %).

Le tableau II présente quelques résultats de contamination alimentaire en ions perchlorate issus de l'enquête exploratoire de la FDA entre 2004 et 2005 et de l'enquête US TDS de 2005-2006, d'après l'article de Murray *et al.* (2008).

**Tableau II** : Concentration en ion perchlorate dans divers aliments, d'après Murray *et al.* (2008)

Aliments	n	Moyenne (µg/kg)*	Source
Lait	125	5,8	Étude exploratoire FDA
	8	7	FDA TDS
Salade iceberg	43	8,1	Étude exploratoire FDA
	4	2,1	FDA TDS
Salade verte	26	10,6	Étude exploratoire FDA
	2	4,4	FDA TDS
Epinards	36	115	Étude exploratoire FDA
	4	40	FDA TDS
Chou	13	95,1	Étude exploratoire FDA
	4	17,7	FDA TDS
Concombre	20	6,6	Étude exploratoire FDA
	4	19,1	FDA TDS
Tomate	73	13,6	Étude exploratoire FDA
	4	78	FDA TDS
Melon	48	28,6	Étude exploratoire FDA
	4	24,4	FDA TDS
Orange	10	3,4	Étude exploratoire FDA
	4	2,7	FDA TDS
Raisin	4	0,5	FDA TDS

\* moyennes des concentrations avec estimation des données non détectées à la moitié de la valeur de la limite de détection.

L'annexe 1 présente les résultats des apports alimentaires en ions perchlorate issus de la l'enquête de l'alimentation totale américaine (US TDS) de 2005-2006 (Murray *et al.*, 2008).

<sup>3</sup> Les résultats de l'enquête exploratoire 2004-2005 de la FDA sont accessibles sur Internet : <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/clo4data.html>

Données de contamination en ions perchlorate dans le lait maternel

Pearce *et al.* (2007) ont dosé les ions perchlorate dans le lait maternel de 49 femmes de la région de Boston. Des ions perchlorate ont été détectés dans tous les échantillons entre 1,3 et 411 µg/L, avec une concentration médiane de 9,1 µg/L et une concentration moyenne de 33 µg/L. Les auteurs n'ont pas relevé de corrélation statistiquement significative entre les concentrations en ions perchlorate et en ions iodure dans le lait.

Kirk *et al.* (2005) ont analysé 36 échantillons de lait maternel dans 18 États américains. Les auteurs décrivent des concentrations en ions perchlorate de 1,4 à 92,2 µg/L, avec une concentration moyenne de 10,5 µg/L.

Téllez *et al.* (2005) ont analysé des échantillons de lait maternel au Chili. Les concentrations étaient très variables et aucune corrélation statistiquement significative n'a pu être établie avec les concentrations urinaires en ions perchlorate ou les concentrations en ions iodure dans le lait.

En explorant une partie des résultats de l'étude NHANES-UCMR, Blount *et al.* (2007) mettent en évidence qu'une voie d'excrétion des ions perchlorate est le lait maternel et signalent une différence significative entre les concentrations urinaires en ions perchlorate entre le groupe des femmes enceintes et les femmes alimentant leur enfant au sein.

Dasgupta *et al.* (2008) ont analysé 457 échantillons de lait maternel provenant de 13 femmes allaitantes originaires du Texas. Les concentrations en ions perchlorate étaient comprises entre 0,01 et 48 µg/L, avec une concentration médiane de 7,3 µg/L et une moyenne de 9,3 µg/L.

**4.5.3. Contamination de l'eau destinée à la consommation humaine**

En France, l'ion perchlorate n'est pas recherché lors du contrôle sanitaire des EDCH, défini par l'arrêté du 11 janvier 2007<sup>4</sup>. Par conséquent, il n'existe aucune donnée dans la base *SISE-Eaux* concernant le perchlorate d'ammonium ou les ions perchlorate.

Les données disponibles fournies par les ARS Midi-Pyrénées et Aquitaine, qui reprennent les résultats de l'autosurveillance de la société SME-Groupe Safran, montrent une dispersion des valeurs aux différents points de prélèvement avec un seuil de quantification élevé jusqu'en 2009 (5 µg/L) qui a diminué ensuite. Au robinet du consommateur, entre octobre 2006 et janvier 2011, la concentration maximale en ions perchlorate observée est de 11 µg/L.

**4.6. Toxicité et valeurs toxicologiques de référence**

Sur la base de la littérature, les effets des ions perchlorate observés chez l'Homme et chez l'animal sont essentiellement sur la fonction thyroïdienne.

**4.6.1. Données d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'excrétion***Chez l'Homme*

Les études réalisées chez l'Homme par ingestion de perchlorate de potassium *via* l'eau de boisson montrent que les ions perchlorate sont rapidement absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal. Les concentrations sanguines maximales sont atteintes en quelques heures (ATSDR, 2009).

Les ions perchlorate sont distribués rapidement dans l'organisme, notamment vers la thyroïde. Ils sont des inhibiteurs compétitifs du passage actif des ions iodure de la circulation sanguine dans les cellules des follicules thyroïdiens. Le site de cette action d'inhibition est une protéine membranaire, le symporteur sodium-iodure (NIS), située dans la membrane basale des cellules folliculaires, adjacentes aux capillaires thyroïdiens, selon un mécanisme de transport actif ATPase dépendant. C'est un mécanisme réversible et saturable stimulé par la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH).

<sup>4</sup> Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique modifié par l'arrêté du 21 janvier 2010.

Plusieurs anions autres que les ions perchlorate (par exemple les ions nitrate ou thiocyanate) peuvent entrer en compétition à ce niveau avec les ions iodure.

Les ions perchlorate ne sont pas métabolisés chez l'Homme et sont rapidement éliminés dans les urines (> 90 %) (Anbar *et al.*, 1959).

Chez huit volontaires sains auxquels des doses de 0,5 mg/kg p.c./j ont été administrées par voie orale, les demi-vies d'élimination dans le sang varient de 6 à 9,3 heures (Greer *et al.*, 2002). Les ions perchlorate sont retrouvés chez l'Homme dans le sérum, le plasma, les urines, la salive et le lait.

Blount *et al.* (2007) ont mesuré les concentrations urinaires en ions perchlorate présents dans 2820 échantillons prélevés entre 2001 et 2002 dans le cadre de l'enquête NHANES. Les auteurs ont détecté des concentrations supérieures à 0,05 µg/L dans tous les échantillons testés, avec une concentration médiane de 3,6 µg/L et un 95<sup>e</sup> percentile de 14 µg/L. Les femmes en âge de procréer (15-44 ans) présentaient une concentration urinaire médiane en ions perchlorate de 2,9 µg/L et un 95<sup>e</sup> percentile de 13 µg/L. La population présentant les concentrations urinaires les plus élevées étaient les enfants (6-11 ans) avec une concentration médiane de 5,2 µg/L. Les auteurs ont estimé les apports totaux journaliers en ions perchlorate pour les individus âgés de plus de 20 ans avec une dose d'exposition médiane de 0,066 µg/kg p.c./j et un 95<sup>e</sup> percentile de 0,234 µg/kg p.c./j.

#### *Chez l'animal*

Les caractéristiques de fonctionnement de la thyroïde sont suffisamment différentes entre le rat et l'Homme pour que seuls les aspects qualitatifs des effets toxiques liés à l'exposition aux ions perchlorate puissent être retenus dans l'évaluation des risques (IARC, 1999 ; NAS, 2005). En effet, il y a une différence entre le rat et l'homme concernant les protéines liées aux hormones thyroïdiennes tri et tétraiodothyronine (T3 et T4) et leurs affinités de liaison. Chez l'Homme, les hormones thyroïdiennes se lient principalement à la « Thyroxin Binding Globulin » (TBG) avec une forte affinité. *A contrario*, chez le rat, les hormones thyroïdiennes se lient à l'albumine et à la transthyréline avec des affinités plus basses, d'au moins un facteur 100, comparativement à la TBG (Connors, 1997). Des données indiquent que l'administration des ions perchlorate chez le rat inhibe l'incorporation des ions iodure de la même manière que chez l'Homme. Néanmoins, cette compensation chez le rat est plus rapide que chez l'Homme, par augmentation de l'expression du symporteur NIS de la thyroïde en réponse à la TSH.

Des modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie (PBPK) ont été développés pour l'extrapolation inter-espèce des expositions par ingestion aux ions perchlorate entre le rat et l'Homme. Leur validité tient au fait que le mécanisme de compétition entre les ions iodure et les ions perchlorate au niveau du NIS existe chez les deux espèces. En revanche, ce type de modélisation n'est pas adapté pour estimer les effets sur la régulation des hormones thyroïdiennes (ATSDR, 2009).

#### **4.6.2. Toxicité subchronique, chronique et effets cancérigènes**

##### *Toxicité aiguë*

La toxicité aiguë du perchlorate d'ammonium est faible par voie orale : entre 3500 et 4200 mg/kg p.c. chez le rat ; entre 1900 et 2000 mg/kg p.c. chez la souris ; entre 750 et 1900 mg/kg p.c. chez le lapin et de 3310 mg/kg p.c. chez le hamster (d'après OEHHA, 2011).

##### *Toxicité subchronique*

Lors d'essais de toxicité subchroniques chez le rongeur, les effets des ions perchlorate administrés *via* l'eau de boisson concernent la perturbation de la régulation des hormones thyroïdiennes, induisant une hypertrophie et une hyperplasie des cellules du follicule thyroïdien, et entraînent une augmentation du poids de la thyroïde (ATSDR, 2009 ; Siglin *et al.*, 2000). Khan *et al.* (2005)



montrent chez le rat des modifications histologiques de la thyroïde (déplétion colloïdale, hypertrophie et hyperplasie de l'épithélium folliculaire), qui ne sont néanmoins pas accompagnées de modifications des teneurs sériques en hormones thyroïdiennes.

#### *Toxicité sur le long terme / cancérogénicité*

L'administration sur 24 mois, de concentrations de 1 à 1,2 % de perchlorate de potassium et de perchlorate de sodium chez le rat et la souris a montré la formation de tumeurs thyroïdiennes (adénomes et/ou carcinomes folliculaires ou papillaires) pour les plus fortes doses (ATSDR, 2009). Les doses estimées dans ces études varient de 928 à 2573 mg ClO<sub>4</sub>/kg p.c./j.

L'Académie des Sciences Américaines (NAS, 2005) a noté que, sur la base des connaissances de la biologie des tumeurs thyroïdiennes chez l'Homme et le rongeur, il est peu probable que les ions perchlorate soient à l'origine d'un risque de cancer de la thyroïde chez l'Homme.

#### **4.6.3. Génotoxicité**

Aucune étude de génotoxicité chez l'Homme n'a été recensée suite à une exposition aux ions perchlorate par inhalation, par voie orale ou par voie cutanée. Les quelques rares informations disponibles à partir d'études chez des animaux ne suggèrent pas que les ions perchlorate soient mutagènes ou clastogènes (ATSDR, 2009).

#### **4.6.4. Toxicité pour la reproduction et le développement**

Dans une étude de toxicité sur deux générations réalisée chez le rat Sprague-Dawley, des doses de perchlorate d'ammonium de 0 ; 0,3 ; 3 et 30 mg/kg p.c./j ont été administrées *via* l'eau de boisson à la génération P1 et à la génération F1 entre le sevrage et la 19<sup>e</sup> semaine. Une augmentation de l'indice de lactation aux doses de 3 et 30 mg/kg p.c./j est observée dans la génération P1. Une augmentation de l'indice de fertilité est observée à toutes les doses pour la génération F1, ainsi qu'une augmentation du nombre de mort-nés issus de la génération F1, pour la dose maximale. Une augmentation du poids de la thyroïde est notée pour la génération F1 à tous les groupes de doses pour les femelles et aux doses de 3 et 30 mg/kg p.c./j pour les mâles. Des modifications histologiques (hypertrophie et hyperplasie des follicules thyroïdiens) sont observées chez tous les animaux traités à 3 et 30 mg/kg p.c./j en P1, F1 et F2. Une augmentation de la concentration en TSH est observée à 30 mg/kg p.c./j pour les générations P1 et F1. Les auteurs relèvent une DSENO<sup>5</sup> égale à 0,3 mg/kg p.c./j. L'ion perchlorate n'est pas reprotoxique chez le rat lorsqu'il est administré *via* l'eau de boisson à des doses inférieures à 30 mg/kg p.c./j (York *et al.*, 2001).

Dans une étude réalisée chez le rat pendant 90 jours avec administration *via* l'eau de boisson à des doses inférieures à 10 mg/kg p.c./j, les auteurs ne rapportent pas d'altération macroscopique ou microscopique des testicules, de l'épididyme, de l'utérus, des ovaires ou des glandes mammaires (Siglin *et al.*, 2000). Cette étude ne rapporte pas d'effets significatifs sur la motilité, le nombre et la morphologie des spermatozoïdes.

Plusieurs études de toxicité sur le développement ont montré que l'administration de faibles doses en ions perchlorate ( $\geq 0,009$  mg/kg p.c./j) à des animaux en gestation ont conduit à l'observation de modifications des paramètres thyroïdiens (concentrations sériques en T3, T4 et TSH ainsi que des changements de la morphologie de la glande thyroïde) chez les nouveau-nés et les jeunes animaux (ATSDR, 2009).

<sup>5</sup> Dose Sans Effet Nocif Observable

#### 4.6.5. Études chez le volontaire sain

Greer *et al.* (2002) ont mené une étude afin de mesurer l'incorporation des ions iodure dans la thyroïde, les taux hormonaux et l'excrétion des ions iodure dans les urines dans un groupe de 37 adultes volontaires sains pendant 14 jours. L'étude principale concerne douze femmes et douze hommes (4 sujets des deux sexes pour chacune des 3 doses). L'étude complémentaire concerne six femmes et un homme pour la dose la plus faible et un sujet de chaque sexe pour les trois autres doses. Les doses de perchlorate de potassium sont administrées par l'eau de boisson à des doses de 0,02 ; 0,1 et 0,5 mg/kg p.c./j dans l'étude principale et à des doses de 0,007 ; 0,1 et 0,5 mg/kg p.c./j dans l'étude complémentaire. Les auteurs de l'étude ont mis en évidence une inhibition de 1,8 % de l'incorporation des ions iodure dans la thyroïde à 24 h pour le groupe exposé à la plus faible dose. Une inhibition de 67,1 % est mise en évidence pour le groupe exposé à la plus forte dose. Néanmoins, aucune différence significative n'a été observée concernant les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes (T4, T3 libres et totales) dans aucun des groupes testés. Une DSEO<sup>6</sup> a été identifiée par les auteurs pour l'inhibition de l'incorporation des ions iodure dans la thyroïde à la dose de 7 µg/kg p.c./j.

Braverman *et al.* (2006) ont administré des capsules de perchlorate de potassium à 13 volontaires sains (4 hommes et 9 femmes) une fois par jour pendant 6 mois. Les doses d'exposition estimées sont de 0 ; 0,5 et 3 mg/kg p.c./j ce qui, selon les auteurs, conduit à une exposition hydrique équivalente de 250 ; 500 et 1500 µg/L pour une consommation journalière de 2 litres d'eau. Les paramètres mesurés sont les concentrations sériques en hormones thyroïdiennes, l'inhibition de l'incorporation des ions iodure dans la thyroïde à 24 h, la concentration sérique en thyroglobuline, les concentrations urinaires en ions iodure et en ions perchlorate et les concentrations sériques en ions perchlorate. Aucune altération statistiquement significative du taux d'incorporation des ions iodure radiomarqué au niveau de la thyroïde n'est mesuré. Il n'apparaît pas non plus de modification statistiquement significative des niveaux de T3 sérique, de l'indice de T4 libre, des concentrations de TSH ou de Tg au cours de l'exposition en comparaison avec le niveau de base ou la période post-exposition. Les concentrations urinaires en ions iodure pour la dose la plus élevée sont supérieures, mais non statistiquement significative, aux concentrations de base.

#### 4.6.6. Études en milieu professionnel

L'exposition par inhalation au perchlorate a été estimée en milieu professionnel à partir des concentrations aériennes en perchlorate total et en perchlorate particulaire ainsi qu'à travers de la mesure de la concentration urinaire chez 37 travailleurs exposés (35 hommes et 2 femmes) ainsi que chez 21 travailleurs produisant de l'azote servant de groupe témoin. Les concentrations dans l'air en perchlorate particulaire conduisent à des doses journalières comprises entre 0,004 et 167 mg perchlorate/jour. Les travailleurs ont été regroupés en quatre catégories d'exposition en fonction de la dose moyenne : 1, 4, 11 et 34 mg/j. La fonction thyroïdienne a été explorée par les dosages sériques en T4, T3, TSH et des anticorps anti-thyroïdes. Les auteurs rapportent qu'il n'y a pas de différence concernant les paramètres de la fonction thyroïdienne évalués entre les groupes exposés par inhalation et le groupe témoin. Sur la base de ces observations, les auteurs proposent une NOAEL à 34 mg/j pour l'exposition au perchlorate par inhalation en milieu professionnel (Lamm *et al.*, 1999).

Braverman *et al.* (2005) ont étudié l'incorporation thyroïdienne des ions iodure radiomarqués et les niveaux d'hormones thyroïdiennes chez 29 travailleurs employés depuis au moins 1,7 an dans l'usine de production de perchlorate ayant servi de cadre à l'étude de Lamm *et al.* (1999) ainsi que chez 12 volontaires ne travaillant pas dans cette usine. Les sujets travaillaient trois jours consécutifs pendant 12 heures puis avaient trois jours de repos. Des mesures biologiques étaient prises avant et après les périodes de travail et concernaient les niveaux sériques en ions perchlorate, ions thiocyanate, ions nitrite, T3, T4, l'index de T4 libres, Tg, TSH ainsi que les concentrations urinaires en ions perchlorate et en ions iodure. Les concentrations sériques moyennes en ions perchlorate des travailleurs ont augmenté de 2 µg/L à 838 µg/L entre le début et la fin des périodes de travail.

<sup>6</sup> Dose Sans Effet Observable

L'incorporation des ions iodure radiomarqués a diminué significativement de 21,5 % à 13,5 % entre le début et la fin de la prise de poste. En revanche, il a été observé un taux d'incorporation des ions iodure radiomarqués de 14,4 % chez les témoins, ce qui est un niveau significativement plus faible que chez les travailleurs avant la prise de poste et très proche du niveau observé chez les travailleurs après la prise de poste. Après leur prise de poste, les travailleurs présentaient une augmentation modeste mais significative en T3, T4 et de l'index de T4 libres. Selon les auteurs, une forte absorption de perchlorate durant les périodes de travail conduit à la diminution de l'incorporation des ions iodure dans la thyroïde de 38 % comparativement à celle observée à l'issue d'une période de repos de 3 jours.

Il convient de noter que ces deux études sont réalisées sur un faible effectif et concernent une population de travailleurs qui n'est pas représentative des populations les plus sensibles (nouveau-né, fœtus et femme enceinte). L'utilisation de ces études pour lesquelles les sujets sont exposés au perchlorate par voie respiratoire pour dériver une valeur toxicologique de référence par voie orale est délicate. En outre, l'exposition au perchlorate se fait de façon discontinue et des phénomènes de récupération sont observés chez les sujets lors des périodes de repos.

Par ailleurs, certains résultats de l'étude de Braverman *et al.* (2005) posent question. En particulier, les concentrations sériques et urinaires des témoins en ions perchlorate sont nulles, ce qui est surprenant au regard des résultats de l'enquête NHANES (2001-2002), où des traces d'ions perchlorate ont été décelées dans tous les échantillons d'urine chez les 2820 individus de l'enquête (Blount *et al.*, 2007). Braverman *et al.* (2007) observent une augmentation significative des teneurs sériques en T4 et en T3 qui, bien que considérée comme très faible par les auteurs, n'en demeure pas moins non expliquée, même dans un autre article de la même équipe.

#### **4.6.7. Études épidémiologiques environnementales**

Dans son rapport de 2005, le NAS recense les études épidémiologiques qui ont étudié les associations possibles entre une exposition aux ions perchlorate dans l'eau de boisson à des concentrations comprises entre 4 et 120 µg/L et la survenue de pathologies thyroïdiennes. L'ensemble de ces études, majoritairement de type écologique, ne permet pas de mettre en évidence un lien de causalité. Les biais de confusion tels que la présence d'ions inhibiteurs du symporteur sodium / iode autres que les ions perchlorate (thiocyanates et nitrates) ne sont généralement pas pris en compte. Il en est de même des autres substances présentant une toxicité de type perturbation endocrinienne. La majorité des études concerne des expositions de courtes durées (NAS, 2005).

Finalement, les études épidémiologiques environnementales ne sont pas retenues pour la caractérisation du danger du perchlorate d'ammonium dans l'eau destinée à la consommation humaine. Dans leur revue publiée en 2010, Tarone *et al.* concluent que les études épidémiologiques relatives à l'exposition environnementale aux ions perchlorate n'apportent pas de preuves robustes concernant leurs effets nocifs sur la fonction thyroïdienne (modification des niveaux de concentrations hormonales thyroïdiennes ou hypothyroïdie congénitale mesurée chez les nouveau-nés).

#### **4.6.8. Classification sur la cancérogénicité**

Le perchlorate d'ammonium n'est classé cancérogène par aucun organisme international.

#### **4.6.9. Valeurs toxicologiques de référence**

Les VTR chroniques à seuil par voie orale ont été recensées par les experts. Il n'existe pas de VTR sans seuil d'effet pour l'ion perchlorate.

**U.S. Environmental Protection Agency (US EPA)**

Depuis 1998, l'US EPA a révisé, à plusieurs reprises, la VTR chronique par voie orale (RfD) des ions perchlorate.

À partir de l'étude de Greer *et al.* (2002) réalisée chez des volontaires sains (21 femmes et 16 hommes) exposés aux ions perchlorate à des doses de 0,007 – 0,02 – 0,1 et 0,5 mg/kg p.c./j pendant 14 jours, l'US EPA a proposé de construire une RfD par voie orale pour ce composé. L'effet critique retenu est l'inhibition de l'absorption d'ions iodure radioactifs par la thyroïde, avec une dose sans effet (DSEO) de 0,007 mg/kg p.c./j. Un facteur d'incertitude de 10 a été appliqué pour prendre en compte l'incertitude intra-espèce, notamment liée au fait que les populations sensibles, notamment les fœtus et les femmes enceintes, peuvent présenter une hypothyroïdie ou une déficience en ions iodure.

L'US EPA propose donc de retenir comme RfD des ions perchlorate et des sels de perchlorate la valeur de  $7.10^{-4}$  mg/kg p.c./j (US EPA, 2005).

**Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**

En 2009, l'ATSDR propose de retenir comme VTR pour des expositions chroniques par voie orale aux ions perchlorate la valeur de  $7.10^{-4}$  mg/kg p.c./j, en retenant la même étude pivot et les mêmes critères que l'US EPA en 2005.

**Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)**

En 2010, le JECFA a proposé de retenir une dose journalière tolérable (DJT) maximale provisoire de **0,01 mg/kg p.c./j**. La monographie détaillant le mode d'élaboration de cette valeur n'est pas disponible à la date de publication du présent avis. Le point de départ de cette valeur toxicologique de référence est une BMDL<sub>50</sub> de 0,11 mg/kg p.c./j estimée à partir de données chez le volontaire sain en retenant comme effet critique l'inhibition de la capture d'iode radiomarqué dans les cellules thyroïdiennes. Le JECFA propose d'appliquer un facteur d'incertitude de 10 pour prendre en compte les populations sensibles : femmes enceintes, fœtus et nouveau-nés. En revanche, il considère qu'il n'est pas nécessaire de prendre un facteur d'incertitude supplémentaire pour tenir compte de la durée d'exposition courte de l'étude pivot.

**Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA)**

En 2004 et dans son rapport projet de 2011 l'OEHHA propose de retenir l'étude sur volontaires sains de Greer *et al.* (2002) comme étude pivot afin d'établir une BMDL<sub>5</sub> de 0,0037 mg/kg p.c./j comme point de départ pour l'établissement d'une VTR chronique par voie orale de l'ion perchlorate. L'OEHHA propose d'appliquer un facteur d'incertitude intra-espèce de 10, pour prendre en compte la susceptibilité des populations suivantes : femmes présentant de faibles apports en iode, fœtus, nourrisson et jeunes enfants, enfants allaités au sein, femmes allaitantes et femmes enceintes. Cet organisme n'a pas jugé opportun d'appliquer un facteur d'incertitude lié à la faible durée de l'étude pivot, à l'instar de l'US EPA et de l'OMS. Ainsi, la VTR retenue pour l'ion perchlorate est de  $3,7.10^{-4}$  mg/kg p.c./j.

Le tableau III synthétise les VTR chroniques par voie orale de l'ion perchlorate recensées dans la littérature.

**Tableau III : Valeurs toxicologiques de référence chroniques par voie orale de l'ion perchlorate**

Organisme	Étude pivot	Effet critique	Dose critique (mg/kg p.c./j)	Facteur d'incertitude	VTR (mg/kg p.c./j)
US EPA (2005)	Greer <i>et al.</i> , 2002	inhibition de l'absorption d'ions iodure radioactif par la thyroïde	DSENO = 0,007	10	$7.10^{-4}$
ATSDR (2009)			<i>Idem</i> US EPA	10	$7.10^{-4}$
OEHHA (2004, 2011)			BMDL <sub>5</sub> = 0,0037	10	$3,7.10^{-4}$
JECFA (2010)			BMDL <sub>50</sub> = 0,11	10	$1.10^{-2}$

### Choix d'une valeur toxicologique de référence

En 2005, le NAS a réalisé une revue des données humaines et animales et conclu que les données humaines étaient plus fiables que les données animales pour la détermination d'une dose critique (PoD) pour l'évaluation du risque sanitaire lié aux ions perchlorate : « le rat est un bon modèle *quantitatif* pour l'évaluation de l'inhibition de la capture d'ions iodure dans la thyroïde liée à une exposition aux ions perchlorate, mais il est uniquement un bon modèle *qualitatif* pour l'étude des effets liés à cette inhibition » (NAS, 2005). Ainsi, pour établir une VTR, les études animales ne seront pas retenues du fait des variations de physiologie thyroïdienne entre les rongeurs et l'Homme et de la sensibilité accentuée du rat.

L'inhibition de la capture d'ions iodure dans la thyroïde liée à une exposition aux ions perchlorate est un effet thyroïdien pertinent chez l'Homme, car il s'agit d'un événement précurseur, en termes de mécanisme d'action toxique. En d'autres termes, sans inhibition de la capture d'ions iodure dans la thyroïde, il n'y aura pas d'effet délétère et, de ce fait, cet effet critique est retenu pour la présente évaluation des risques sanitaires.

L'étude chez le volontaire sain retenue pour la construction d'une VTR est celle de Greer *et al.* (2002) qui est la seule étude disponible pour étudier l'effet critique retenu lié à une exposition hydrique aux ions perchlorate. L'examen de cette étude appelle néanmoins quelques commentaires :

- c'est une étude peu puissante (faible nombre d'individus) qui repose sur une courte durée d'observation (14 jours) ;
- la population d'étude est constituée d'adultes volontaires sains, et n'est donc pas représentative du nouveau-né, du fœtus et de la femme enceinte (le stock d'iode dans la thyroïde est plus faible chez le nouveau-né comparativement au sujet adulte) ;
- les apports alimentaires éventuels en ions perchlorate (hors exposition hydrique) n'ont pas été pris en compte ;
- les modalités de choix d'inclusion des volontaires sains dans l'étude à partir des dosages sériques et urinaires en ions iodure ne sont pas explicitées dans l'article. Or, il existe des populations déficitaires en iode. Dans son rapport de 2005, l'Afssa montre que la population française adulte est à risque de déficience légère en iode, les femmes étant plus exposées que les hommes (Afssa, 2005)<sup>7</sup>.

Une revue des calculs de doses critiques par l'estimation de « benchmark doses » (BMD) à partir de l'étude de Greer *et al.* (2002) a été menée par le NAS en 2005. Les données originales disponibles (OEHHA, 2004, 2011 ; OMS JECFA, 2010) ont été examinées. Même si l'approche de caractérisation des dangers par benchmark dose s'avère être plus intégrative vis-à-vis des données disponibles dans l'étude pivot que l'approche par NO(A)EL / LO(A)EL, les experts ont considéré qu'il n'y avait pas de justification claire du bénéfice de l'utilisation de la BMD spécifiquement sur les données de Greer *et al.* (2002).

Par conséquent, la dose sans effet (NOEL) de 7 µg/kg p.c./j est finalement retenue. Un facteur d'incertitude intra-spécifique de 10 est appliqué, ce qui conduit à une VTR par voie orale de **0,7 µg/kg p.c./j**.

#### 4.7. Valeurs limites des ions perchlorate dans les eaux destinées à la consommation humaine

Concernant les EDCH, il n'existe pas de limite ou de référence de qualité des ions perchlorate ou des sels de perchlorate fixés par le code de la santé publique.

<sup>7</sup> ANC : Apport Nutritionnel Conseillé = 150 µg Iode/24 pour les adultes

Plusieurs recommandations sont retrouvées dans la littérature. Ces valeurs sont présentées dans le tableau IV.

**Tableau IV** : Valeurs limites de l'ion perchlorate dans l'EDCH proposées par différents organismes

US EPA (2008b,c)	OEHHA (2004)	OEHHA (2011)	MassDEP (2006)
15 µg/L	6 µg/L	1 µg/L	2 µg/L

#### ***U.S. Environmental Protection Agency (US EPA)***

L'US EPA propose une valeur limite dans l'eau potable (valeur projet) de **15 µg/L**, pour une exposition chronique (US EPA, 2008b, c, 2009 a, b). Cette valeur repose sur la RfD établie en 2005 de  $7.10^{-4}$  mg/kg p.c./j. Le scénario d'exposition permettant l'élaboration de cette valeur limite est celle d'un individu adulte de 70 kg p.c. consommant journalièrement et vie entière 2 litres d'eau. Pour estimer la part de la RfD allouée aux apports hydriques par voie orale, l'US EPA a estimé l'exposition aux ions perchlorate par voie orale à partir de la connaissance de la distribution des concentrations urinaires en ions perchlorate issues de l'enquête NHANES du CDC et des données de contamination de l'eau de l'enquête UCMR. Estimant le 90<sup>e</sup> percentile de la distribution de l'exposition alimentaire aux ions perchlorate (hors eau) chez la femme enceinte à 0,263 µg/kg p.c./j, la part de la RfD allouée à l'exposition hydrique est estimée à 62 % pour cette population plus susceptible que la population générale vis-à-vis des effets sur la thyroïde.

#### ***Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA, 2004)***

La valeur limite proposée en 2004 par l'OEHHA est construite à partir de la VTR à seuil pour les effets chroniques par voie orale de  $3,7.10^{-4}$  mg/kg p.c./j. En considérant une part de cette VTR allouée aux apports hydriques de 60 % chez la femme enceinte, population évaluée comme la plus à risque lors d'une exposition alimentaire aux ions perchlorate, et en estimant le rapport du poids corporel de cette population sur sa consommation journalière d'eau potable à  $25,2 \text{ kg.L}^{-1}.\text{j}^{-1}$ , la valeur limite pour les ions perchlorate dans l'EDCH est estimée égale à **6 µg/L**.

#### ***Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA, draft, 2011)***

La valeur limite proposée en 2011 dans le rapport projet de l'OEHHA est construite à partir de la VTR à seuil pour les effets chroniques par voie orale de  $3,7.10^{-4}$  mg/kg p.c./j. La population retenue comme étant la plus à risque vis-à-vis d'une exposition par voie orale aux ions perchlorate est celle des enfants de moins de 6 mois. L'OEHHA a considéré le rapport du poids corporel de cette population sur sa consommation journalière d'eau potable à  $4,3 \text{ kg.L}^{-1}.\text{j}^{-1}$ . A partir des données de Shier *et al.* (2009) qui ont analysé les ions perchlorate dans 15 échantillons de préparation pour biberons, la moyenne de l'exposition par voie orale pour les enfants de moins de 6 mois est estimée à 0,1 µg/kg p.c./j. A partir de ce résultat, l'OEHHA estime une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique à 73 %. Ainsi, un projet de valeur limite dans l'EDCH est proposée à **1 µg/L**.

#### ***Massachusetts Department of Environmental Protection (MassDEP)***

L'élaboration de la valeur limite des ions perchlorate dans l'eau potable par le MassDEP en 2006 est détaillée dans l'article de Zewdie *et al.* (2010). Après avoir recensé les arguments sanitaires pour l'élaboration de cette valeur, les auteurs remarquent que les solutions d'hypochlorite utilisées pour la désinfection des EDCH peuvent contenir des ions chlorates qui peuvent être oxydés à leur tour en ions perchlorate. Selon Greiner *et al.* (2008), à la dose maximale d'utilisation d'une solution d'hypochlorites pour la désinfection des EDCH, soit 10 mg/L (aux USA), les concentrations en ions perchlorate seraient comprises entre 0,03 et 29 µg/L. 40 % des solutions d'hypochlorites testées conduiraient à une eau traitée présentant des teneurs en ions perchlorate supérieures à 1 µg/L, et 29 %, à des teneurs supérieures à 2 µg/L. Afin de garantir l'efficacité de la désinfection en restant compatible avec les données de toxicité des ions perchlorate, le MassDEP propose une valeur limite de gestion dans l'EDCH à **2 µg/L**.

Les détails de la construction des valeurs limites sont précisés dans le tableau V.

**Tableau V** : Détails de la construction des valeurs limites pour les ions perchlorate dans l'eau destinée à la consommation humaine.

Source	Valeur toxicologique de référence ( $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}$ )	Part de la VTR allouée à l'exposition hydrique	Poids corporel individuel (kg p.c.)	Consommation journalière d'EDCH (L/j)	Valeur limite dans l'EDCH ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )
US EPA (2008b, c)	0,7	62 %	70	2	15 (projet)
OEHHA (2004)	0,37	60 %	p.c. / Conso <sub>eau</sub> = 25,2 kg.L <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> chez la femme enceinte		6
OEHHA (2009)	0,37	73 %	p.c. / Conso <sub>eau</sub> = 4,3 kg.L <sup>-1</sup> .j <sup>-1</sup> chez l'enfant de moins de 6 mois		1 (projet)
MassDEP (2006)	Valeur de gestion				2

### Construction d'une valeur limite dans l'eau destinée à la consommation humaine

#### Valeur chez l'adulte

L'approche par défaut de l'OMS, pour la construction de valeur limite dans l'EDCH pour une substance à seuil d'effet toxicologique, consiste à retenir une part d'allocation de l'exposition hydrique sur la VTR par voie orale de 10 %, en l'absence de donnée spécifique permettant d'affiner cette part (OMS, 2004). Dans le cas des ions perchlorate, les données disponibles selon les estimations de l'US EPA en 2005 permettent de situer cette part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale chez l'adulte autour de 60 %.

En retenant cette valeur, et considérant une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de poids corporel consommant 2 litres d'eau par jour et sur la base d'une VTR chronique par voie orale de 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}$ , une valeur limite dans l'EDCH pour les ions perchlorate égale à **15  $\mu\text{g}/\text{L}$**  peut être proposée.

#### Valeur chez l'enfant de 0-6 mois

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au bon fonctionnement de la respiration cellulaire et au métabolisme des cellules et des organes. Les situations d'hypothyroïdies montrent que la préoccupation principale liée au déficit en hormones thyroïdiennes chez le fœtus et l'enfant concerne le développement neurocomportemental, qui pourrait être altéré en cas de dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Haddow *et al.*, 1999 ; Pop *et al.*, 1999). En outre, le stock d'iode des fœtus et des enfants est plus faible que chez les adultes, et turnover de l'iode plus rapide.

A partir des recommandations de la Société française de Pédiatrie (Bocquet *et al.*, 2003), le scénario de 4 biberons de 210 mL et 7 mesures de 5 grammes arasées de préparation par biberon proposée pour les enfants de 4 à 6 mois est retenue comme « pire-cas » de la tranche d'âge 0-6 mois.

Her *et al.* (2010) dosent les perchlorates dans 26 formulations pour lait maternisé en poudre issus de quatre marques commerciales différentes présentes sur le marché de la Corée du Sud. La teneur moyenne en perchlorate est de  $7,83 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{kg}$  aliment (teneur minimale de  $1,49 \pm 0,01 \mu\text{g}/\text{kg}$  ; teneur maximale de  $33,3 \pm 0,49 \mu\text{g}/\text{kg}$ ).

Pour un enfant de 5 kg de poids corporel, l'exposition journalière aux ions perchlorate est de 0,21  $\mu\text{g}/\text{j}$ , soit 6 % de la valeur toxicologique de référence de 0,7  $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}$  pour un scénario de contamination de la préparation pour biberon le plus faible d'après les données de Her *et al.* (2010) (i.e. 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  aliment). Pour le niveau de contamination élevé de la préparation pour biberon d'environ 33  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , issu de la même publication, il n'y a plus de crédit toxicologique.

Schier *et al.* (2009) ont mesuré les concentrations en perchlorate dans 15 préparations de lait maternisé réalisées avec du lait en poudre et l'ajout d'eau non contaminée en ions perchlorate. Les

moyennes géométriques des concentrations en ions perchlorate variaient de 0,18 à 1,72 µg/L (valeur maximale égale à 5,05 µg/L). Ces données de contamination correspondaient à des moyennes géométriques des doses d'exposition journalière s'échelonnant de 0,02 µg/kg p.c./j à 0,35 µg/kg p.c./j (exposition maximale égale à 1,016 µg/kg p.c./j).

Les données de contamination rapportées par les publications de Her *et al.* (2010) et Schier *et al.* (2009) montrent des teneurs plus élevées que celles rapportées par l'enquête américaine menée par la US FDA dans le cadre de l'enquête de l'alimentation totale 2005/2006. Des ions perchlorate ont été quantifiés dans les préparations pour nourrissons jusqu'à 3,6 µg/L (la moyenne arithmétique des 12 résultats est de 1,42 µg/L, en estimant les valeurs inférieures à la limite de détection analytique de 1µg/L égales à ½ de la limite de détection) (FDA, 2008).

En l'absence de données nationales de contamination en perchlorates dans les préparations pour biberon, et au regard des données bibliographiques disponibles, la consommation d'eau contaminée en ions perchlorate est déconseillée pour les enfants de 0 à 6 mois.

#### 4.8. Conclusion

Le CES « Eaux » :

- constate que les ions perchlorate sont difficilement éliminés par des procédés utilisés dans les filières de traitement de l'eau destinée à la consommation humaine ;
- préconise, au regard des données toxicologiques actuelles, une valeur limite dans l'eau potable de 15 µg/L pour les ions perchlorate en vue de prévenir les risques sanitaires liés à la consommation d'eau distribuée pour le consommateur adulte, dans les conditions habituelles ;
- recommande la réalisation d'une enquête nationale sur la contamination des aliments en perchlorates, en particulier pour préciser les teneurs retrouvées dans les formulations de lait maternisé en poudre utilisées pour la préparation des biberons ;
- conseille de ne pas utiliser une eau présentant une contamination par les ions perchlorate pour la préparation des biberons des nourrissons jusqu'à 6 mois ;
- recommande que les autorités sanitaires inventorient les prises d'eau destinées à produire de l'eau destinée à la consommation humaine qui sont influencées par une émission industrielle d'ions perchlorate.



## 5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte la conclusion et les recommandations du CES « Eaux ».

Après adoption de l'avis par le CES « Eaux » et consultation du CES « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques », l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a reçu une information relative à la contamination de poudres de lait infantile en perchlorates commercialisées en France sur un faible nombre de données (n = 2) avec une valeur maximale quantifiée de 2 µg/kg. Cette valeur mérite d'être remise en perspective au regard du résultat de contamination maximale de 33 µg/kg issu de l'analyse bibliographique et retenu pour le calcul d'exposition conduisant à la recommandation de ne pas conseiller l'utilisation d'une eau contaminée par les ions perchlorate pour la préparation des biberons des nourrissons jusqu'à 6 mois.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

## MOTS-CLES

Perchlorate d'ammonium, ions perchlorate, eaux destinées à la consommation humaine.

**BIBLIOGRAPHIE**

- Afssa (2005) Evaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits alimentaires, Mars 2005.
- Anbar M, Guttman S, Lweitus Z. (1959) The mode of action of perchlorate ions on the iodine uptake of the thyroid gland. *Int J Appl Radiat Isot* 7:87-96.
- Asami, M., Kosaka, K., Kunikane, S. (2009) Bromate, chlorate, chlorite and perchlorate in sodium hypochlorite solution used in water supply. *Journal of Water Supply: Research and Technology - AQUA*, 58 (2), pp. 107-115.
- ATSDR (2009) Toxicological profile for perchlorates. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. pp. 299
- Blount, B.C., Valentin-Blasini, L., Osterloh, J.D., Mauldin, J.P., Pirkle, J.L. (2007) Perchlorate exposure of the US population, 2001-2002. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 17 (4), pp. 400-407.
- Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., Chouraqui J.P., Darmaun D., Dupont C., Frelut M.L., Ghisolfi J., Putet G., Rieu D., Turck D., Vidaihet M., Merlin J.P., Rives J.J. (2003) Alimentation du nourrisson et de l'enfant en bas âge. Réalisation pratique. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. pp. 76-81
- Braverman, L.E., He, X., Pino, S., Cross, M., Magnani, B., Lamm, S.H., Kruse, M.B., Engel, A., Crump, K.S., Gibbs, J.P. (2005) The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90 (2), pp. 700-706.
- Braverman, L.E., Pearce, E.N., He, X., Pino, S., Seeley, M., Beck, B., Magnani, B., Blount, B.C., Firek, A. (2006) Effects of six months of daily low-dose perchlorate exposure on thyroid function in healthy volunteers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91 (7), pp. 2721-2724.
- Braverman, L.E. (2007). Clinical studies of exposure to perchlorate in the United States. *Thyroid*, 17 (9), pp. 819-822.
- Connors, T. (1997) Physiology of the thyroid gland and agents affecting its secretion. In: *Endocrine Toxicology*, Second Edition. Thomas, J.A., Colby, H.D. eds. Washington D.C., Taylor & Francis, p 43-68.
- Dasgupta, P.K., Kirk, A.B., Dyke, J.V., Ohira, S.-I. (2008) Intake of iodine and perchlorate and excretion in human milk. *Environmental Science and Technology*, 42 (21), pp. 8115-8121.
- El Aribi, H., Le Blanc, Y.J.C., Antonsen, S., Sakuma, T. (2006) Analysis of perchlorate in foods and beverages by ion chromatography coupled with tandem mass spectrometry (IC-ESI-MS/MS) *Analytica Chimica Acta*, 567 (1 SPEC. ISS.), pp. 39-47.
- European Chemical Bureau (2000) IUCLID Dataset – Ammonium perchlorate – CAS no 7790-98-9 – European Commission
- FDA (2007a) Preliminary estimation of perchlorate dietary exposure based on FDA 2004/2005 exploratory data. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Perchlorate/default.htm>. June 08, 2007.
- FDA (2007b) 2004-2005 Exploratory survey data on perchlorate in food. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Perchlorate/default.htm>. June 08, 2007.
- FDA (2008) Survey Data on Perchlorate in Food - 2005/2006 Total Diet Study Results. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Perchlorate/default.htm>. February 07, 2008.
- Fernández-Santos, J.M., De-Miguel, M., González-Cámpora, R., Salguero-Villadiego, M., Cabrera, J.J., Galera-Davidson, H. (2004) K-ras mutational analysis in rat follicular-cell proliferative lesions of the thyroid gland induced by radioactive iodine and potassium perchlorate. *Journal of Endocrinological Investigation*, 27 (1), pp. 12-17.
- Greer, M.A., Goodman, G., Pleus, R.C., Greer, S.E. (2002) Health effects perchlorate contamination: The dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environmental Health Perspectives*, 110 (9), pp. 927-937.
- Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., Williams, J.R., Knight, G.J., Gagnon, J., O'Heir, C.E., Mitchell, M.L., Hermos, R.J., Waisbren, S.E., Faix, J.D., Klein, R.Z. (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*, 341 (8), pp. 549-555.
- Her, N., Kim, J., Yoon, Y. (2010) Perchlorate in dairy milk and milk-based powdered infant formula in South Korea. *Chemosphere*, 81 (6), pp. 732-737.
- IARC (2004) Overall evaluations of carcinogenicity to humans: As evaluated in IARC Monographs volumes 1-82 (at total of 900 agents, mixtures and exposures). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/crthall.html>.
- INERIS (2011) Profil toxicologique et choix de valeur de référence pour le perchlorate lors d'expositions chroniques par voie orale. Rapport d'étude n° DRC-11-119475-02737A. pp. 24

- Khan, M.A., Fenton, S.E., Swank, A.E., Hester, S.D., Williams, A., Wolf, D.C. (2005) A mixture of ammonium perchlorate and sodium chlorate enhances alterations of the pituitary-thyroid axis caused by the individual chemicals in adult male F344 rats. *Toxicologic pathology*, 33 (7), pp. 776-783.
- Lamm, S.H., Braverman, L.E., Li, F.X., Richman, K., Pino, S., Howearth, G. (1999). Thyroid health status of ammonium perchlorate workers: A cross-sectional occupational health study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 41 (4), pp. 248-260.
- Leung, A.M., Pearce, E.N., Braverman, L.E. (2010) Perchlorate, iodine and the thyroid. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24 (1), pp. 133-141.
- Murray, C.W., Egan, S.K., Kim, H., Beru, N., Bolger, P.M. (2008) US food and drug administration's total diet study: Dietary intake of perchlorate and iodine. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 18 (6), pp. 571-580.
- NAS (2005) Health implications of perchlorate ingestion. Washington, DC: National Academies Press. <http://www.nap.edu/books/0309095689/html/>. January 31, 2005.
- OEHHA (2004) Public health goal for perchlorate in drinking water. Office of Environmental health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency. pp. 113
- OEHHA (2011) Draft public health goal for perchlorate in drinking water. Office of Environmental health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency. pp. 160
- OMS JEFCA (2010) Summary report of the seventy-second meeting of JEFCA. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health organization.
- OMS (2004) Guideline for drinking-water Quality : 3rd edition. ISBN 92 4 154638 7. pp. 515
- Pearce, E.N., Leung, A.M., Blount, B.C., Bazrafshan, H.R., He, X., Pino, S., Valentin-Blasini, L., Braverman, L.E. (2007) Breast milk iodine and perchlorate concentrations in lactating Boston-area women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92 (5), pp. 1673-1677.
- Pop, V.J., Vulsma, T. (1999) Impact of maternal thyroid function in pregnancy on subsequent infant health. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 6 (4), pp. 301-307.
- Schier, J.G., Wolkin, A.F., Valentin-Blasini, L., Belson, M.G., Kieszak, S.M., Rubin, C.S., Blount, B.C. (2010) Perchlorate exposure from infant formula and comparisons with the perchlorate reference dose. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 20 (3), pp. 281-287.
- Siglin, J.C., Mattie, D.R., Dodd, D.E., Hildebrandt, P.K., Baker, W.H. (2000) A 90-day drinking water toxicity study in rats of the environmental contaminant ammonium perchlorate. *Toxicological Sciences*, 57 (1), pp. 61-74.
- Srinivasan, R., Sorial, G.A. (2009) Treatment of perchlorate in drinking water: A critical review. *Separation and Purification Technology*, 69 (1), pp. 7-21.
- Tarone, R.E., Lipworth, L., McLaughlin, J.K. (2010) The epidemiology of environmental perchlorate exposure and thyroid function: A comprehensive review. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52 (6), pp. 653-660.
- Téllez, R.T., Chacón, P.M., Abarca, C.R., Blount, B.C., Van Landingham, C.B., Crump, K.S., Gibbs, J.P. (2005) Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period. *Thyroid*, 15 (9), pp. 963-975.
- U.S.EPA (1998) Perchlorate Environmental Contamination: Toxicological Review and Risk Characterisation Based on Emerging Information (External Review Draft 1998). Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=23292>
- US EPA (1999) Determination of perchlorate in drinking water using ion chromatography. EPA 314.0 Version 1
- U.S.EPA (2002) Perchlorate Environmental Contamination: Toxicological Review and Risk Characterization. NCEA-1-0503. 2002 External Review Draft. Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. (<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=24002>).
- US EPA (2005) IRIS. Perchlorate and perchlorate salts. Washington, DC: Integrated Risk Information System. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/iris/subst/>. July 11.
- US EPA (2005) Determination of perchlorate in drinking water using inline column concentration/matrix elimination ion chromatography with suppressed conductivity detection. EPA 314.1version 1
- USEPA (2005) Determination of perchlorate in drinking water by ion chromatography with suppressed conductivity detection And electrospray ionization mass spectrometry. EPA 332.0 version 1
- US EPA (2008a) Determination of perchlorate in drinking water using two-dimensionnal ion chromatography with suppressed conductivity detection. EPA 314.2 Version 1
- US EPA (2008b) - Drinking water: preliminary regulatory determination on perchlorate Federal Register, 73, 198, 60262-60282.
- US EPA (2008c) Interim drinking water Health Advisory for perchlorate. Health and Ecological Criteria Division. Office of Science and Technology. Office of Water. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA 822-R-08-025. 49 p.
- US EPA (2009a) - Drinking water: perchlorate supplemental request for comments. Federal Register, 74, 159, 41883-41893.

- US EPA (2009b) - Drinking water: perchlorate supplemental request for comments. Federal Register, 74, 183, 48541-48542.
- Wang, Z., Forsyth, D., Lau, B.P.-Y., Pelletier, L., Bronson, R., Gaertner, D. (2009) Estimated dietary exposure of Canadians to perchlorate through the consumption of fruits and vegetables available in Ottawa markets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (19), pp. 9250-9255.
- York, R.G., Brown, W.R., Girard, M.F., Dollarhide, J.S. (2001) Two-generation reproduction study of ammonium perchlorate in drinking water in rats evaluates thyroid toxicity. *International Journal of Toxicology*, 20 (4), pp. 183-197.
- York, R.G., Barnett Jr., J., Brown, W.R., Garman, R.H., Mattie, D.R., Dodd, D. (2004) A rat neurodevelopmental evaluation of offspring, including evaluation of adult and neonatal thyroid, from mothers treated with ammonium perchlorate in drinking water. *International Journal of Toxicology*, 23 (3), pp. 191-214.
- York, R.G., Barnett Jr., J., Girard, M.F., Mattie, D.R., Bekkedal, M.V.K., Garman, R.H., Strawson, J.S. (2005 a) Refining the effects observed in a developmental neurobehavioral study of ammonium perchlorate administered orally in drinking water to rats. II. Behavioral and neurodevelopment effects. *International Journal of Toxicology*, 24 (6), pp. 451-467.
- York, R.G., Lewis, E., Brown, W.R., Girard, M.F., Mattie, D.R., Funk, K.A., Strawson, J.S. (2005 b) Refining the effects observed in a developmental neurobehavioral study of ammonium perchlorate administered orally in drinking water to rats. I. Thyroid and reproductive effects. *International Journal of Toxicology*, 24 (6), pp. 403-418.
- Zewdie, T., Smith, C.M., Hutcheson, M., West, C.R. (2010) Basis of the Massachusetts reference dose and drinking water standard for perchlorate. *Environmental Health Perspectives*, 118 (1), pp. 42-48.

**ANNEXE 1 : DONNEES D'EXPOSITION AUX IONS PERCHLORATE – US TDS - 2005-2006**(d'après Murray *et al.* 2008)

Classes d'âge		Borne inférieure <sup>8</sup> (µg/kg p.c./j)	Borne supérieure <sup>9</sup> (µg/kg p.c./j)
Nourrisson - 6-11 mois		0,26	0,29
Enfant – 2 ans		0,35	0,39
Enfant – 6 ans		0,25	0,28
Enfant – 10 ans		0,17	0,20
Femme	14 – 16 ans	0,09	0,11
	25 – 30 ans	0,09	0,11
	40 – 45 ans	0,09	0,11
	60 – 65 ans	0,09	0,10
	Plus de 70 ans	0,09	0,11
Homme	14 – 16 ans	0,12	0,12
	25 – 30 ans	0,08	0,11
	40 – 45 ans	0,09	0,11
	60 – 65 ans	0,09	0,11
	Plus de 70 ans	0,11	0,12

<sup>8</sup> Estimation des données non détectées égale à 0<sup>9</sup> Estimation des données non détectées égale à la limite de détection (1 µg/kg)

## LISTE DES ABREVIATIONS

Afssa	Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
ARS	Agence Régionale de Santé
BV	Bed volume
CAG	Charbon actif en grain
CES	Comité d'experts spécialisé
CDC	Center for Disease Control and Prevention
DGS	Direction générale de la santé
DME(N)O	Dose Minimale avec un Effet (Nocif) Observable
DSE(N)O	Dose Sans Effet (Nocif) Observable
EDCH	Eau destinée à la consommation humaine
FDA	Food and Drug Administration
IUCLID	International Uniform Chemical Information Database
IC-ESI-MS	Ion chromatography electrospray tandem mass spectrometry
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry
LoD	Limit of detection
MassDEP	Massachusetts Department of Environmental Protection
NAS	National Academy of Sciences
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic
PEHD	Polyéthylène Haute Densité
PHG	Public Health Goal
RfD	Reference Dose
SNPE	Société nationale des poudres et des explosifs
T3	Triiodothyronine
T4	Tétraiodothyronine
TAC	Titre alcalimétrique complet
TBG	Thyroxin Binding Globulin
Tg	Thyroglobuline
TH	Titre hydrotimétrique
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
US TDS	United States Total Diet Study
US EPA	United States Environmental Protection Agency